

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61L 31/10, 31/16	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/29043 (43) Date de publication internationale: 25 mai 2000 (25.05.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02795 (22) Date de dépôt international: 15 novembre 1999 (15.11.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/14351 16 novembre 1998 (16.11.98) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31-33, rue de la Fédération, F-75015 Paris (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris cedex 13 (FR). JUSTUS - LIEBIG - UNIVERSITÄT GIESSEN [DE/DE]; Klinikstrasse 36, D-35392 Giessen (DE). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LE MOEL, Alain [FR/FR]; 1, rue du Colonel Marchand, F-92370 Chaville (FR). BETZ, Natacha [FR/FR]; 13 bis, rue Alfred Laurent, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). BUREAU, Christophe [FR/FR]; 1 Résidence des Champs Lasniers, Bât. K, F-91940 Les Ulis (FR). DENIAU, Guy [FR/FR]; 5, allée de la Ferme, F-78610 Auffargis (FR). BAQUEY, Charles [FR/FR]; 33, rue du Haillan, F-33160 Le Haillan (FR). DELERIS, Gérard [FR/FR]; 4, rue du		Livran, F-33000 Bordeaux (FR). HABERBOSCH, Werner [DE/DE]; Bechsteinweg 6, D-35398 Giessen (DE). (74) Mandataire: DES TERMES, Monique; Brevatome, 3, rue du Docteur Lancereaux, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AU, CA, IL, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: BIOACTIVE PROSTHESES WITH IMMUNOSUPPRESSIVE, ANTISTENOTIC AND ANTITHROMBOTIC PROPERTIES		
(54) Titre: PROTHESES BIOACTIVES A PROPRIETES IMMUNOSUPPRESSIVES, ANTISTENOSE ET ANTITHROMBOSE		
(57) Abstract		
The invention concerns a bioactive prosthesis comprising a support coated with a polymer layer with reactive functions, and a bioactive substance fixed on the prosthesis via said reactive functions so as to be gradually released on a site for implanting the prosthesis. Such prostheses are useful in the field of cardiology to avoid for example restenosis resulting from implantation of stents in coronary arteries.		
(57) Abrégé		
L'invention concerne une prothèse bioactive comprenant un support revêtu d'une couche de polymère à fonctions réactives, et une substance bioactive fixée sur la prothèse par l'intermédiaire desdites fonctions réactives de façon à pouvoir être libérée progressivement sur un site d'implantation de la prothèse. De telles prothèses sont utiles dans le domaine de la cardiologie pour éviter par exemple les resténoses résultant de l'implantation d'endocalibreurs ou "stents" dans les artères coronaires.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROTHESES BIOACTIVES A PROPRIETES IMMUNOSUPPRESSIVES, ANTISTENOSE ET ANTITHROMBOSE

DESCRIPTION

5 **Domaine technique**

La présente invention concerne des prothèses bioactives présentant notamment des propriétés immunosuppressives, antisténose et antithrombotiques.

10 De telles prothèses peuvent être utilisées dans le domaine de la cardiologie et de la chirurgie vasculaire comme substitut d'artères ou comme endocalibreurs ou « stents » disposés dans des artères, en particulier dans les artères coronaires,
15 pour éviter tout risque de thrombose ou de resténose.

Des prothèses bioactives peuvent également être utilisées dans de nombreux autres domaines où il est important de conférer à la prothèse une propriété supplémentaire due à la présence d'une substance
20 bioactive.

Etat de la technique antérieure

Dans le domaine de la cardiologie, il est habituel de traiter les sténoses par angioplastie, c'est-à-dire en introduisant dans l'artère concernée
25 un ballonnet que l'on gonfle sous forte pression au contact du rétrécissement pour le faire disparaître. A la suite de l'angioplastie, on peut disposer dans l'artère concernée un endocalibreur ou « stent » qui

empêche que se produise à nouveau une sténose. Toutefois, une complication associée à l'utilisation des ces endocalibreurs provient de la croissance de néo-tissus neufs et d'une hyperplasie intimale qui
5 peut conduire à une obstruction de l'artère et à une resténose due à la présence de l'endocalibreur.

L'implantation d'endocalibreurs coronaires joue un rôle de plus en plus important pour le traitement des cardiopathies coronaires chroniques,
10 mais jusqu'à présent ces endocalibreurs n'ont pu résoudre le problème de la resténose et les taux de resténose après implantation de l'endocalibreur sont encore de 22 à 32 %. Comme on vient de le voir, cette resténose est le résultat d'une prolifération
15 tissulaire néo-intimale qu'il conviendrait d'empêcher.

Aussi, il serait d'un grand intérêt de disposer de prothèses, notamment d'endocalibreurs coronaires, qui permettraient d'éviter cette prolifération tissulaire.

20 On a déjà envisagé de traiter des prothèses pour les charger de substances bioactives leur conférant des propriétés antithrombotiques et antimicrobiennes.

Ainsi, le document EP-A-596 615 [1] décrit
25 des prothèses dont le substrat est en polymère qui sont recouvertes d'une couche de polymère greffé retenant un produit actif.

De telles prothèses conviennent mal comme endocalibreurs car le substrat polymère ne présente
30 pas les caractéristiques mécaniques voulues.

Dans le cas de prothèses à substrats métalliques, la fixation sûre et durable d'un produit

actif sur la prothèse est plus difficile à mettre en œuvre.

Le document EP-A-0 873 732 [2] décrit un encalibreux sur lequel est fixé de l'héparine, par
5 l'intermédiaire d'un revêtement comportant des groupes fonctionnels attirant l'héparine obtenu par exemple au moyen d'un plasma de méthane et d'un plasma de gaz ammoniac ou de monomère du type amine.

Le document US-A-4 879 135 [3] décrit des
10 prothèses sur lesquelles on fixe un médicament, par l'intermédiaire d'un agent tensioactif anionique.

Le document EP-A-0 832 618 [4] décrit des stents ayant une anti-thrombogénicité à long terme, qui comportent un support métallique sur lequel est
15 fixé par exemple de l'héparine au moyen d'un agent de couplage et d'un agent de réticulation, après oxydation de la surface métallique.

Ainsi, aucune de ces techniques ne permet de lier le revêtement portant la substance active au
20 substrat métallique par une liaison covalente durable et sûre.

La présente invention a précisément pour objet de nouvelles prothèses qui ne donnent pas lieu à cet inconvénient.

25 De plus, aucune des approches décrites jusqu'ici ne mentionne l'utilisation de substances bioactives greffées ayant des propriétés anti-resténose, alors que la resténose constitue l'une des réponses locales indésirables majeures lors de la pose
30 d'endocalibreurs. L'objet de la présente invention est ainsi également de conférer aux revêtements la possibilité d'empêcher la resténose.

Exposé de l'invention

Ainsi, l'invention a pour objet une prothèse bioactive comprenant un support dont la surface est en un matériau choisi parmi les métaux, les alliages métalliques, les matériaux semi-conducteurs, les polymères conducteurs, les matériaux composites, les céramiques, les fibres de carbone et leurs mélanges, ladite surface étant revêtue d'une couche de polymère ou copolymère à fonctions réactives greffé par liaison covalente sur la surface du support, et une substance bioactive fixée sur la prothèse par l'intermédiaire desdites fonctions réactives de façon à pouvoir être libérée progressivement sur un site d'implantation de la prothèse.

Cette prothèse présente ainsi une propriété supplémentaire due à la présence d'une substance bioactive appropriée, qui permet de traiter ou d'empêcher, directement sur le site d'implantation de la prothèse, le développement de phénomènes indésirables.

Selon l'invention, la surface du support de la prothèse est en un matériau qui peut être un métal, un alliage métallique, un polymère conducteur, un matériau semi-conducteur, un matériau composite à matière organique, une céramique, un oxyde, des fibres de carbone, ou leurs mélanges.

Le support peut être réalisé en totalité en l'un de ces matériaux ou bien comporter une âme en n'importe quel type de matériau entourée d'une couche de l'un des matériaux définis ci-dessus.

Les métaux et alliages métalliques sont choisis, par exemple, parmi les aciers inoxydables, les alliages à base de cobalt ou de titane, les alliages à mémoire de forme, les métaux nobles comme
5 l'or ou le platine, et les alliages de métaux nobles.

Les polymères conducteurs utilisables dans l'invention pour former la surface du support peuvent être de divers types. A titre d'exemples, on peut citer les polymères conducteurs formés à partir de
10 monomères tels que le pyrrole, le thiophène, l'aniline ou leurs dérivés fonctionnalisés ou non, ainsi que les copolymères des monomères mentionnés ci-dessus.

Les matériaux céramiques utilisables pour la surface du support peuvent être par exemple l'oxyde
15 d'aluminium, les verres, l'hydroxyapatite, des carbures et des nitrures ainsi que tout oxyde de surface qu'il soit natif ou déposé sur la surface par un quelconque moyen.

Les matériaux composites utilisables
20 peuvent être des matériaux tels que les métaux et polymères recouverts de céramique ou de carbone ou associés à des fibres de carbone ainsi que les matériaux à base de polymère organique renforcé par des fibres inorganiques telles que les fibres de verre
25 ou de carbone.

Le matériau utilisé pour le support de la prothèse est choisi principalement en fonction des propriétés mécaniques que la prothèse doit présenter.

Dans le cas des endocalibreurs destinés à
30 la cardiologie, on utilise avantageusement un support métallique, par exemple en acier inoxydable ou en alliage métallique à mémoire de forme.

Selon l'invention, la surface du support de la prothèse est revêtue d'une couche de polymère ou copolymère à fonctions réactives qui ont pour but de retenir de façon provisoire une substance bioactive
5 qui sera libérée ensuite sur le site d'implantation de la prothèse.

Dans la suite du présent texte le terme polymère signifie non seulement un polymère à base de monomères identiques mais également un copolymère à
10 base de monomères différents.

Les fonctions réactives appropriées pour cette fixation peuvent être choisies, par exemple, parmi les fonctions acide, ester, amide, amine et hydroxyle.

15 Le polymère utilisé pour former cette couche doit être biocompatible. On peut utiliser en particulier les polymères et/ou copolymères à monomère vinylique, fonctionnalisé ou non, le dextrane, les polymères conducteurs ainsi que tout polymère ou
20 copolymère formé à partir de mélange de monomères vinyliques et/ou de monomères précurseurs de polymères conducteurs, fonctionnalisés ou non. A titre d'exemple de tels polymères, on peut citer les polymères acryliques et méthacryliques tels que le
25 polyméthacrylate de méthyle, le polyméthacrylate d'éthyle, l'acide polyacrylique, l'acide polyméthacrylique, le poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle) et le polyacrylamide, l'alcool polyvinylique, la poly(4-vinylpyridine), le dextrane,
30 le polystyrène, les polymères conducteurs à base de thiophène, d'aniline, de pyrrole, ainsi que tout polymère ou copolymère utilisant des monomères obtenus par fonctionnalisation des monomères sus-cités. De

tels polymères sont ou peuvent être munis de fonctions réactives appropriées, choisies en fonction du mode de fixation de la substance biologique.

Selon l'invention, la substance bioactive
5 peut être fixée directement sur les fonctions réactives de la couche de polymère par une liaison covalente avec interposition éventuelle d'un bras espaceur entre les fonctions réactives et la substance.

10 La substance bioactive peut aussi être fixée sur les fonctions réactives de la couche de polymère par l'intermédiaire de microréservoirs contenant cette substance, qui sont fixés sur les fonctions réactives de la couche.

15 Ces microréservoirs peuvent comprendre une membrane externe microporeuse qui est liée aux fonctions réactives de la couche de polymère.

A titre d'exemple, cette membrane microporeuse peut être en polyacrylamide.

20 On peut aussi utiliser comme microréservoirs des billes d'agarose directement chargées de la substance bioactive ou chargées de sphérulites elles-mêmes chargées de la substance bioactive.

25 La substance bioactive utilisée est choisie en fonction des propriétés que l'on veut conférer à la prothèse. Cette substance bioactive peut appartenir par exemple au groupe des composés antimitotiques, anti-agrégants, anti-inflammatoires,
30 antiresténose, antithrombotiques, immunosuppresseurs, anti-rejet et antibiotiques. On peut aussi utiliser comme substance bioactive un oligonucléotide anti-sens.

En effet, de tels oligonucléotides peuvent jouer le rôle de leurre pour l'ARNm et constituer des cibles pour des gènes de prolifération des cellules à divers niveaux. Dans le cas des prothèses cardiaques, ils peuvent s'opposer à la prolifération des cellules du muscle lisse.

Dans le cas de prothèses bioactives destinées à la cardiologie, la substance bioactive peut être choisie en particulier parmi la cyclosporine, la rapamycine, l'aspirine, la ticlopidine, la 3-déazaadénosine et le MCP-1.

Le MCP-1 est une protéine chimiotactique pour les macrophages.

La cyclosporine est un agent immunosuppresseur qui inhibe l'expression du facteur tissulaire dans les monocytes stimulés et les cellules du muscle lisse après implantation d'endocalibreurs coronaires.

La rapamycine est également un agent immunosuppresseur qui inhibe les kinases dépendantes de la cycline, et est utilisable pour empêcher la resténose des vaisseaux sanguins.

Selon l'invention, la couche de polymère peut servir de plus à retenir un composé héparinique par une liaison covalente, composé qui lui confère des propriétés anticoagulantes, antithrombotiques et anti-resténose.

L'invention a également pour objet un procédé de fabrication d'une prothèse bioactive telle que définie ci-dessus. Ce procédé comprend les étapes suivantes :

- 1) recouvrir un support dont la surface est en un matériau choisi parmi les métaux, les alliages

métalliques, les matériaux semi-conducteurs, les polymères conducteurs, les matériaux composites, les céramiques, les fibres de carbone et leurs mélanges, avec un polymère à fonctions réactives, et

- 5 - 2) fixer une substance bioactive sur la couche de polymère par l'intermédiaire des fonctions réactives de façon telle que cette substance puisse être libérée ensuite progressivement sur le site d'implantation de la prothèse.

10 Selon un premier mode de réalisation de la première étape du procédé de l'invention, on recouvre la surface du support d'un polymère, et on modifie ensuite le polymère pour introduire les fonctions réactives.

15 Selon un second mode de réalisation de cette première étape du procédé de l'invention, on dépose directement sur la surface du support le polymère à fonctions réactives.

20 Le dépôt de la couche de polymère peut être effectué par tout moyen approprié, celui-ci étant choisi en fonction de la nature du matériau constituant la surface du support de la prothèse.

25 Ainsi, dans le cas où la surface du support est en matériau conducteur de l'électricité, par exemple en métal, alliage métallique, fibres de carbone ou polymère conducteur, ou en matériau semi-conducteur, on peut déposer le polymère sur ce matériau par électropolymérisation en utilisant la surface du support comme électrode de dépôt.

30 L'électropolymérisation consiste en la polymérisation d'un monomère initiée électrochimiquement par transfert électronique de la surface de l'électrode vers une molécule de monomère

ou l'inverse. Elle donne lieu au dépôt de deux types de polymères sur la surface de l'électrode, de structures chimiques très voisines et pourtant facilement séparables, comme il est décrit

5 dans : P. Viel et al., Journal of Electroanalytical Chemistry, 470, 14 (1999) [5], dans J. Charlier et al., Journal of Electroanalytical Chemistry 465, 200 (1999) [6], et dans : C. Bureau et al., Journal of Adhesion, 58, 101, 1996 [7]. Ces deux types de

10 polymères sont un polymère greffé chimiquement sur la surface de l'électrode, d'une épaisseur comprise entre 2 et 100 nm environ ; et un polymère non greffé, dont l'épaisseur peut aller jusqu'à 40 μm . Le polymère non greffé peut être éliminé par simple rinçage avec un

15 solvant adéquat, alors que le polymère greffé résiste à des rinçages sous ultra-sons. Le mécanisme de formation des polymères aujourd'hui admis pour les réactions d'électropolymérisation cathodique est celui d'une propagation anionique, soit à partir de la

20 surface (polymère greffé) soit directement dans la solution (polymère en solution), les deux mécanismes étant reliés par une bifurcation, comme il est décrit dans les références ci-dessus et dans : C. Bureau et al. Macromolecules, 30, 333 (1997) [8] (cf également

25 les figures 1 et 2). Un mécanisme analogue de type cationique, est cependant préconisé pour la polymérisation anodique de monomères vinyliques, comme décrit dans la référence [6]. Moyennant l'inclusion d'agents réticulants, le polymère non-greffé et le

30 polymère greffé peuvent être solidarisés, et l'épaisseur du dépôt pilotée de 2 nm à 40 μm . Ce procédé de dépôt permet l'obtention d'un revêtement polymère sur la surface conductrice très solidement

greffé par liaison covalente. Des fonctions réactives peuvent être implantées sur ce polymère greffé, soit en utilisant des monomères possédant déjà des fonctions réactives intéressantes (groupements esters), soit en réalisant la copolymérisation de ces monomères avec des monomères fonctionnalisés par des groupements fonctionnels éventuellement protégés, soit en provoquant l'apparition de ces groupements fonctionnels par un traitement chimique, électrochimique et/ou radiochimique ultérieur.

Lorsque le polymère peut être obtenu à partir d'un monomère polymérisable par voie anionique, choisi par exemple parmi l'acrylonitrile, le méthacrylonitrile, la 4-vinyl pyridine, le 4-chlorostyrène, le méthacrylate de méthyle, le méthacrylate d'éthyle, leur dérivés fonctionnalisés, les monomères à groupe époxy ainsi que les copolymères obtenus à partir de ces monomères, il s'agit d'une polymérisation anionique par électro-initiation cathodique.

Lorsque le polymère peut être obtenu à partir d'un monomère polymérisable par voie cationique, choisi par exemple parmi la N-vinyl pyrrolidone, la 4-vinyl pyridine, le pyrrole, le thiophène, l'aniline, ou tout monomère obtenu par fonctionnalisation de ces monomères de base, ou tout copolymère impliquant ces monomères, il s'agit d'une polymérisation cationique par électroinitiation anodique.

Selon l'invention, le polymère déposé par électropolymérisation peut constituer le polymère à fonctions réactives, ou il peut servir de couche

intermédiaire sur laquelle on dépose ensuite le polymère à fonctions réactives.

Dans ce dernier cas, on dépose ensuite sur le polymère formé par électropolymérisation, le polymère à fonctions réactives par radiogreffage ou polymérisation par plasma d'un monomère précurseur de ce polymère.

Ce second dépôt peut être effectué, soit par radiogreffage, soit par polymérisation par plasma d'un monomère précurseur du polymère à fonctions réactives.

Le radiogreffage consiste à former, sous l'action de radiations ionisantes, des sites réactifs sur le polymère formé par électropolymérisation, à partir desquels on peut initier la polymérisation des monomères. Ces sites sont créés par irradiation, par exemple au moyen d'électrons, de rayons X, de rayons gamma ou de faisceaux d'ions lourds accélérés. L'irradiation peut être effectuée avant de mettre le polymère formé par électropolymérisation sur le support en contact avec le monomère ou simultanément à cette mise en contact.

On peut encore créer des sites de polymérisation du monomère sur le polymère formé par électropolymérisation, en le soumettant à l'action d'un plasma.

Les conditions de polymérisation sont choisies de façon à obtenir une couche de polymère d'épaisseur appropriée sur la couche intermédiaire formée par électropolymérisation sur le support de la prothèse.

Lorsqu'on introduit des fonctions réactives sur le polymère après dépôt de la couche sur

le support, ceci peut être effectué par des procédés chimiques classiques de fonctionnalisation du polymère par les fonctions réactives appropriées. Par exemple, dans le cas du polystyrène, on peut introduire les
5 fonctions réactives par fixation d'acide chlorosulfonique que l'on transforme ensuite pour introduire les fonctions réactives voulues.

Dans le cas où la surface du support est réalisée en d'autres matériaux, par exemple en
10 matériau composite à matière organique, en céramique ou en fibres de carbone, on peut déposer la couche de polymère sur ce support par greffage d'un monomère précurseur au moyen d'un plasma.

Selon l'invention, on peut, si nécessaire,
15 fixer de plus sur la couche de polymère un composé héparinique tel que l'héparine. Ceci peut être effectué lors du radiogreffage du monomère précurseur du polymère en ajoutant de l'héparine au milieu de greffage contenant le monomère précurseur à greffer.
20 On peut utiliser dans ce but l'acide acrylique comme monomère précurseur, pour fixer l'héparine, comme il est décrit par Baquey et al, dans « Innov. tech. Biol. Med., vol. 2, n°4, 1981, page 378-389 » [9].

Dans la dernière étape du procédé de
25 l'invention, on utilise les fonctions réactives de la couche de polymère pour fixer une substance bioactive de façon telle que celle-ci puisse être libérée ensuite sur le site d'implantation de la prothèse.

Pour réaliser cette fixation, on peut
30 faire appel à des microréservoirs ou microcapsules fixés sur les fonctions réactives de la couche de polymère, ces microréservoirs étant remplis de la substance bioactive et dotés d'une paroi permettant de

libérer cette substance sur une durée prolongée. On peut, par exemple, fixer les microréservoirs sur la couche de polymère par l'intermédiaire de fonctions associées à une membrane microporeuse entourant les microréservoirs, ladite membrane étant liée de façon covalente aux fonctions réactives de la couche de polymère.

Ces microréservoirs peuvent être des microbilles d'agarose directement chargées de la substance bioactive, sous forme de prodrogue polymère ou de sphérulites, elles-mêmes chargées de la substance bioactive. Les microbilles d'agarose sont entourées d'une membrane de microfiltration, par exemple en polyacrylamide, qui présente une microporosité telle qu'elle permet le passage de la substance active sur une durée prolongée.

Des microbilles d'agarose peuvent être formées de la façon suivante.

Tout d'abord, on prépare des billes d'agarose chargées de la substance bioactive ou de sphérulites par extrusion en veine huileuse, et on introduit les billes dans un capillaire où elles sont entraînées par un flux d'huile, puis enrobées par une solution photopolymérisable apportée par un capillaire adjacent. La solution photopolymérisable peut être par exemple à base d'acrylamide et de bis-acrylamide, et on peut former ainsi une membrane de polyacrylamide autour des billes. La porosité de cette membrane peut être contrôlée en réglant la concentration en bis-acrylamide de la solution.

On fixe ensuite les microbilles sur la couche de polymère qui, dans ce cas, peut comporter des fonctions réactives de type COOH pour former des

liaisons amide entre ces groupes COOH et des groupes amine rapportés sur la membrane de polyacrylamide des microbilles. Ces groupes amine peuvent être formés à partir d'hexaméthylène diamine que l'on fixe sur le polyacrylamide par la technique de couplage d'hydrazine.

Cette technique de couplage à un polymère greffé en surface par de l'acide acrylique, de microbilles non chargées de substance active est décrite par Degert et al, Biomat, Art. Cells & Immob. Biotech, 21(4), 1993, pages 553-561 [10].

Dans le cas des sphérulites, il s'agit de complexes lipidiques constitués de couches emboîtées au sein desquelles ou entre lesquelles est incorporée la substance bioactive. Dans l'organisme, la libération de cette substance est obtenue par l'action des lipases endogènes. La fixation des sphérulites sur la couche de polymère peut être effectuée également au moyen de polyacrylamide en mettant les sphérulites en suspension dans une solution d'agarose extrudable et gélifiable en veine huileuse sous forme de billes qui sont circonscrites ultérieurement par une membrane de polyacrylamide à perméabilité contrôlable.

Lorsque la substance bioactive est une molécule simple telle que l'aspirine, on peut coupler chimiquement celle-ci sur les fonctions réactives de la couche de polymère par formation d'un composé capable de régénérer la substance bioactive sur le site d'implantation de la prothèse.

Dans le cas de l'aspirine (acide acétylsalicylique), on peut utiliser comme fonctions réactives, des fonctions hydroxyle pour former l'ester correspondant, soit l'acétylsalicylate.

Sur le site d'implantation de la prothèse, la substance bioactive pourra être régénérée et libérée par hydrolyse de l'acétylsalicylate.

Le polymère à fonctions hydroxyles peut être par exemple le poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle), le dextrane ou l'alcool polyvinylique.

La fixation de la substance bioactive sur le polymère peut être effectuée après dépôt de la couche de polymère sur le support ou simultanément à ce dépôt.

Dans ce dernier cas, on effectue préalablement le couplage chimique de la substance bioactive à un monomère précurseur du polymère destiné à former la couche de polymère, et on forme la couche de polymère sur laquelle est fixée la substance bioactive par polymérisation du monomère couplé chimiquement à la substance bioactive ou par copolymérisation dudit monomère avec un monomère non fonctionnalisé.

Dans le cas de l'acide acétylsalicylique fixé sur du poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle), on prépare tout d'abord l'acétyl salicylate d'hydroxyéthyl méthacrylate que l'on greffe ensuite sur le support, par exemple par radiogreffage.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture de la description qui suit, donnée bien entendu à titre illustratif et non limitatif.

Exposé détaillé des modes de réalisation

Exemple 1

Cet exemple illustre la réalisation d'endocalibreurs ou « stents », comprenant un support métallique recouvert de poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) sur lequel sont fixés des sphérulites préparées par la société CAPSULIS, qui sont chargées d'antibiotique.

On part d'un support en acier inoxydable (316 L) et on réalise un revêtement de polyméthacrylate de méthyle sur ce support par électropolymérisation. Dans ce but, on utilise une cellule électrolytique équipée de trois électrodes qui sont respectivement une électrode de travail, une électrode de référence et une électrode auxiliaire, le système étant commandé par un potentiostat connecté à un ordinateur. L'électrode de travail est constituée par l'endocalibreur métallique et on utilise une solution électrochimique comprenant le monomère, méthacrylate de méthyle (MMA), dissous à raison de 30 % en volume dans un solvant compatible constitué par du diméthyl sulfoxyde auquel on a ajouté un sel support électrolytique constitué par du perchlorate de tétrabutyl ammonium ou du tétrafluoroborate de tétrabutyl ammonium, à une concentration de $3 \cdot 10^{-2}$ mol/l. On dispose l'endocalibreur comme électrode de travail dans la solution électrolytique et on effectue le dépôt à un potentiel de -2,6 Volt (Ag+/Ag), c'est-à-dire par rapport à une électrode d'argent comme électrode de référence, avec une durée de polarisation de 100 ms. L'épaisseur de film déposé est d'environ 20 nm. Après lavage dans de l'éthanol et

de la méthyl isobutylcétone, on vérifie par spectroscopie d'électrons émis sous l'action de rayons X et par spectrométrie infra-rouge (réflexion-absorption) que ce film est bien constitué de polyméthacrylate de méthyle.

Dans ces conditions, le mécanisme de polymérisation est un mécanisme anionique qui a lieu en solution et en surface.

Le polymère qui se forme en solution est éliminé par lavage, tandis que le polymère en surface est chimiquement greffé sur la surface S de l'électrode.

On fixe ensuite sur cette couche de polymère des sphérulites chargés d'un antibiotique en opérant de la façon suivante.

Tout d'abord, on prépare des sphérulites de 50 nm de diamètre chargées de 12,5 mg d'antibiotique par g de sphérulites.

Les sphérulites chargées d'antibiotique sont ensuite mises en suspension, à une concentration de 15 % en volume, dans une solution photopolymérisable comprenant de 15 à 20 % en poids d'acrylamide et 5 % en poids de bis-acrylamide, le reste étant constitué par le solvant, l'eau en l'occurrence contenant 10^{-5} M de riboplasmine (photo-amorceur) et 10^{-3} M de N,N'-tétraméthylène éthylène diamine TEMED (réducteurs).

On réalise l'association de billes polyacrylamide sur le support revêtu de polyméthacrylate de méthyle, après avoir hydrolysé le polyméthacrylate pour qu'il comporte des fonctions réactives COOH. On forme ainsi des liaisons covalentes entre les groupes amine apportés sur le polyacrylamide

par couplage avec l'hexaméthylène diamine, et l'acide polyméthacrylique résultant de l'hydrolyse du PMMA, ce qui assure la fixation des sphérulites et de la substance antibiotique sur la couche de polymère.

5

Exemple 2

Dans cet exemple, on recouvre un endocalibreur métallique de poly(4-vinylpyridine) sur laquelle on fixe de l'héparine. Pour réaliser le dépôt
10 du polymère, on part d'une solution contenant 5 mol/l de 4-vinylpyridine et $5 \cdot 10^{-2}$ mol/l de perchlorate de tétraéthylammonium dans de l'acétonitrile.

On utilise une cellule électrochimique à trois électrodes comme précédemment, dans laquelle
15 l'électrode de travail est constitué par l'endocalibreur en acier inoxydable (316L). On réalise le dépôt par électropolymérisation à un potentiel de -2,8 Volt (Ag+/Ag), pendant une durée de 40 s.

On obtient ainsi un film de poly(4-
20 vinylpyridine) d'une épaisseur de 100 nanomètres. On modifie ensuite ce film en fixant dessus de l'héparine. Dans ce but, on quaternise tout d'abord la poly(4-vinylpyridine) par réaction avec un acide ou un chlorure d'acide, et on met ensuite à incuber dans une
25 solution aqueuse d'héparinate de sodium (activité spécifique égale à ou voisine de 160 UI/mg) contenant une masse d'héparine proportionnelle à l'aire S du matériel à revêtir à raison de 10 µg d'héparine/cm² (M est donnée en µg par la formule suivante où S est
30 en cm² : $M = 100 S \text{ µg}$).

Après héparinisation du support revêtu de poly(4-vinylpyridine), on peut fixer sur la couche de

poly(4-vinylpyridine) des micro ou des nanoréservoirs chargés de principe actif.

Exemple 3

5 Dans cet exemple, on part d'endocalibreurs métalliques revêtus de PMMA comme dans l'exemple 1, et on dépose sur ce revêtement de l'acide polyacrylique par greffage après irradiation plasma.

Dans ce but, on expose les endocalibreurs
10 revêtus de PMMA à un plasma créé par une RFGD (radiofrequency glow discharge) dans une atmosphère raréfiée Argon/Oxygène.

On opère dans les conditions suivantes :

Mélange Ar/O₂ : 50/50

15 Pression < 10 mmHg

Radiofréquence : 13,45 MHz

Puissance < 100 W.

Après irradiation, on dispose les endocalibreurs dans un récipient de réaction contenant
20 une solution aqueuse d'acide acrylique à 20 % (v/v). Puis on place le récipient dans une enceinte thermostatée à une température de 65° pendant 5 heures.

On extrait alors les endocalibreurs
25 métalliques revêtus de PMMA sur lequel est greffé l'acide polyacrylique dont la quantité est évaluée par titrage des fonctions -COOH (quelques 10⁻⁹ moles par mm²).

On fixe ensuite sur la couche d'acide
30 polyacrylique des sphérulites chargées de principe actif en opérant comme dans l'exemple 1.

Exemple 4

Cet exemple illustre la réalisation d'un endocalibreur métallique recouvert de PMMA comme dans l'exemple 1 et d'une couche de poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle) sur laquelle est fixé de l'aspirine (acide acétyl salicylique).

On prépare tout d'abord de l'acétylsalicylate d'hydroxyéthyl méthacrylate par estérification du méthacrylate d'hydroxyéthyle par l'acide acétylsalicylique.

On réalise ensuite le greffage de cet acétylsalicylate sur l'endocalibreur recouvert de PTFE comme dans l'exemple 3 en remplaçant une partie de l'acide acrylique par l'acétylsalicylate d'hydroxyéthyl méthacrylate.

On obtient ainsi un endocalibreur sur lequel est fixé de l'aspirine, qui pourra être ensuite libéré par hydrolyse sur le site d'implantation de l'endocalibreur.

Références citées

- [1] : EP-A-596 615
- [2] : EP-A-0 873 732
- [3] : US-A-4 879 135
- [4] : EP-A-0 832 618
- 25 [5] : P. Viel et al., Journal of Electroanalytical Chemistry, 470, 14 (1999).
- [6] : J.Charlier et al., Journal of Electroanalytical Chemistry 465, 200 (1999).
- [7] : C. Bureau et al., Journal of Adhesion, 58, 101, 1996.
- 30 [8] : C. Bureau et al. Macromolecules, 30, 333 (1997).
- [9] : Baquey et al, Innov. tech. Biol. Med., vol. 2, n°4, 1981, pages 378-389
- 35 [10] : Degert et al, Biomat, Art. Cells & Immob. Biotech, 21(4), 1993, pages 553-561.

REVENDEICATIONS

1. Prothèse bioactive comprenant un support dont la surface est en un matériau choisi
5 parmi les métaux, les alliages métalliques, les matériaux semi-conducteurs, les polymères conducteurs, les matériaux composites, les céramiques, les fibres de carbone et leurs mélanges, ladite surface étant revêtue d'une couche de polymère ou copolymère à
10 fonctions réactives greffé par liaison covalente sur la surface du support, et une substance bioactive fixée sur la prothèse par l'intermédiaire desdites fonctions réactives de façon à pouvoir être libérée progressivement sur un site d'implantation de la
15 prothèse.

2. Prothèse selon la revendication 1, dans laquelle la surface du support est en acier inoxydable, en alliage de cobalt ou de titane, en métal noble, en alliage de métal noble ou en alliage à
20 mémoire de forme.

3. Prothèse selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, dans laquelle les fonctions réactives du polymère de la couche sont choisies parmi les fonctions acide, ester, amide, amine ou hydroxyle.

25 4. Prothèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le polymère ou copolymère à fonctions réactives est choisi parmi les polymères et/ou copolymères à monomère vinylique, fonctionnalisé ou non, le dextrane, les polymères
30 conducteurs ainsi que tout polymère ou copolymère formé à partir de mélange de monomères vinyliques et/ou de monomères précurseurs de polymères conducteurs, fonctionnalisés ou non.

5. Prothèse bioactive selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la substance bioactive est fixée sur la couche de polymère ou copolymère par l'intermédiaire de microréservoirs contenant cette substance fixés sur les fonctions réactives de la couche de polymère ou copolymère.

6. Prothèse bioactive selon la revendication 5, dans laquelle les microréservoirs comprennent une membrane externe microporeuse qui est liée aux fonctions réactives de la couche de polymère ou copolymère.

7. Prothèse selon la revendication 6, dans laquelle la membrane est en polyacrylamide.

8. Prothèse selon la revendication 5, dans laquelle les microréservoirs sont des billes d'agarose directement chargées de la substance bioactive ou chargées de sphérulites elles-mêmes chargées de la substance bioactive.

9. Prothèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la substance bioactive est choisie parmi les composés antimitotiques, anti-agrégants, anti-inflammatoires, anti-resténose, antithrombotiques, immunosuppresseurs, anti-rejet et antibiotiques, et les oligonucléotides anti-sens.

10. Prothèse selon la revendication 9, dans laquelle la substance bioactive est choisie parmi la cyclosporine, la rapamycine, l'aspirine, la ticlopidine, la 3-déazaadénosine et le MCP-1.

11. Prothèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle la couche de

polymère ou copolymère sert de plus à retenir un composé héparinique par une liaison covalente.

12. Procédé de fabrication d'une prothèse bioactive selon l'une quelconque des revendications 5 1 à 11, comprenant les étapes suivantes :

- 1) recouvrir un support dont la surface est en un matériau choisi parmi les métaux, les alliages métalliques, les matériaux semi-conducteurs, les polymères conducteurs, les matériaux composites, les 10 céramiques, les fibres de carbone et leurs mélanges, avec un polymère ou copolymère à fonctions réactives, et

- 2) fixer une substance bioactive sur la couche de polymère ou copolymère par l'intermédiaire des 15 fonctions réactives de façon telle que cette substance puisse être libérée ensuite progressivement sur le site d'implantation de la prothèse.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel, dans l'étape 1), on recouvre la surface 20 du support d'un polymère ou copolymère, et on modifie ensuite le polymère ou copolymère pour introduire les fonctions réactives.

14. Procédé selon la revendication 12, dans lequel, dans l'étape 1, on dépose directement sur 25 la surface du support le polymère ou copolymère à fonctions réactives.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, dans lequel, la surface du support étant conductrice de l'électricité, on dépose 30 un polymère sur cette surface par électropolymérisation.

16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel le polymère déposé par

électropolymérisation est le polymère à fonctions réactives.

17. Procédé selon la revendication 15, dans lequel, on dépose ensuite sur le polymère formé par électropolymérisation, le polymère ou copolymère à fonctions réactives par radiogreffage ou polymérisation par plasma d'un monomère précurseur de ce polymère.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, dans lequel, on fixe de plus un composé héparinique sur la couche de polymère ou copolymère à fonctions réactives.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 18, dans lequel la fixation de la substance bioactive sur les fonctions réactives de la couche de polymère ou copolymère consiste à coupler chimiquement ladite substance sur les fonctions réactives par formation d'un composé capable de régénérer la substance bioactive sur le site d'implantation de la prothèse

20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel les fonctions réactives sont des fonctions hydroxyle et la substance bioactive est l'acide acétylsalicylique.

21. Procédé selon la revendication 20, dans lequel la couche de polymère à fonctions réactives est choisie parmi le poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle), le dextrane et l'alcool polyvinylique.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, dans lequel, on effectue préalablement le couplage chimique de la substance bioactive à un monomère précurseur du polymère ou

copolymère destiné à former la couche de polymère, et on forme la couche de polymère sur laquelle est fixée la substance bioactive par polymérisation du monomère couplé chimiquement à la substance bioactive ou par
5 copolymérisation dudit monomère avec un monomère non fonctionnalisé.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 18, dans lequel, on fixe la substance bioactive sur la couche de polymère ou
10 copolymère par l'intermédiaire de microréservoirs contenant cette substance fixés sur les fonctions réactives de la couche de polymère ou copolymère.

24. Procédé selon la revendication 23, dans lequel, on fixe les microréservoirs sur la couche
15 de polymère ou copolymère par l'intermédiaire de fonctions associées à une membrane microporeuse entourant les micro-réservoirs, ladite membrane étant liée de façon covalente aux fonctions réactives de la couche de polymère ou copolymère.

20 25. Procédé selon la revendication 24, dans lequel la membrane est en polyacrylamide.

26. Procédé selon l'une quelconque des revendications 23 et 24, dans lequel les micro-réservoirs sont des billes d'agarose directement
25 chargées de la substance bioactive ou chargées de sphérulites elles-mêmes chargées de la substance bioactive.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/02795

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/10 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 596 615 A (MEDTRONIC INC) 11 May 1994 (1994-05-11) page 2, line 40 -page 3, line 15 page 13, line 41 -page 14, line 10 tables 1,2	1,9,10, 12-15
X	DEGERT C., DUPUY B., LABAT B. AND BAQUEY CH.: "Association of Polyacrylamide beads to polyethylene terephthalate prostheses" BIOMAT., ART. CELLS & IMMOB. BIOTECH., vol. 21, no. 4, 1993, pages 553-561, XP002111293 cited in the application page 553, line 1 - line 20 page 555, line 6 - line 33 page 560, line 11 - line 28	1,3,9, 10,12, 17-20

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2000

Date of mailing of the international search report

09/03/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic Application No
PCT/FR 99/02795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BAQUEY CH., BEZIADE A., DUCASSOU D. ET BLANQUET P.: "Interet du Greffage Radiochimique de Monomères Vinyliques pour améliorer l' hémocompatibilité des Matériaux artificiels" INNOV. TECH. BIOL. MED., vol. 2, no. 4, 1981, pages 378-389, XP002111294 cited in the application page 380, line 6 - line 30 page 381, line 1 - line 9 ----	1,5-9, 12,13
X	EP 0 873 732 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 28 October 1998 (1998-10-28) column 2, line 19 - line 28 column 2, line 45 - line 53 column 4, line 15 - line 18 ----	1-5,7,8, 12,13,16
X	FR 2 187 849 A (ATOMIC ENERGY COMMISSION) 18 January 1974 (1974-01-18) page 1, line 1 - line 18 page 2, line 27 -page 3, line 9 page 8, line 18 - line 33 ----	1,3,9, 10,12,13
P,X	EP 0 940 144 A (EBARA CORP) 8 September 1999 (1999-09-08) page 2, line 33 - line 56 page 3, line 56 -page 6, line 16 page 7, line 7 - line 32 page 8, line 3 - line 26 ----	1,3,4,9, 10,12, 14,19
A	US 4 879 135 A (GRECO RALPH S ET AL) 7 November 1989 (1989-11-07) column 3, line 8 -column 5, line 26 column 6, line 1 - line 20 -----	1-8, 12-14, 17-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02795

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0596615 A	11-05-1994	US 5344455 A JP 2691854 B JP 7016291 A US 5476509 A US 5545213 A	06-09-1994 17-12-1997 20-01-1995 19-12-1995 13-08-1996
EP 0873732 A	28-10-1998	JP 10309320 A	24-11-1998
FR 2187849 A	18-01-1974	US 3826678 A BE 800536 A CH 593064 A DE 2326863 A GB 1391028 A JP 49051386 A JP 57036921 B NO 140429 B SE 400565 B	30-07-1974 01-10-1973 15-11-1977 20-12-1973 16-04-1975 18-05-1974 06-08-1982 21-05-1979 03-04-1978
EP 0940144 A	08-09-1999	AU 4572097 A WO 9816253 A	11-05-1998 23-04-1998
US 4879135 A	07-11-1989	US 4740382 A AT 56608 T AU 578301 B AU 4633785 A CA 1252601 A DK 132486 A,B, EP 0191789 A JP 3023071 B JP 61503004 T WO 8600795 A	26-04-1988 15-10-1990 20-10-1988 25-02-1986 18-04-1989 21-03-1986 27-08-1986 28-03-1991 25-12-1986 13-02-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 99/02795

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61L31/10 A61L31/16		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61L A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 596 615 A (MEDTRONIC INC) 11 mai 1994 (1994-05-11) page 2, ligne 40 -page 3, ligne 15 page 13, ligne 41 -page 14, ligne 10 tableaux 1,2	1,9,10, 12-15
X	DEGERT C., DUPUY B., LABAT B. AND BAQUEY CH.: "Association of Polyacrylamide beads to polyethylene terephthalate prostheses" BIOMAT., ART. CELLS & IMMOB. BIOTECH., vol. 21, no. 4, 1993, pages 553-561, XP002111293 cité dans la demande page 553, ligne 1 - ligne 20 page 555, ligne 6 - ligne 33 page 560, ligne 11 - ligne 28	1,3,9, 10,12, 17-20
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">2 mars 2000</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">09/03/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Menidjel, R</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 99/02795

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BAQUEY CH., BEZIADE A., DUCASSOU D. ET BLANQUET P.: "Interet du Greffage Radiochimique de Monomères Vinyliques pour améliorer l' hémocompatibilité des Matériaux artificiels" INNOV. TECH. BIOL. MED., vol. 2, no. 4, 1981, pages 378-389, XP002111294 cité dans la demande page 380, ligne 6 - ligne 30 page 381, ligne 1 - ligne 9 -----	1,5-9, 12,13
X	EP 0 873 732 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 28 octobre 1998 (1998-10-28) colonne 2, ligne 19 - ligne 28 colonne 2, ligne 45 - ligne 53 colonne 4, ligne 15 - ligne 18 -----	1-5,7,8, 12,13,16
X	FR 2 187 849 A (ATOMIC ENERGY COMMISSION) 18 janvier 1974 (1974-01-18) page 1, ligne 1 - ligne 18 page 2, ligne 27 -page 3, ligne 9 page 8, ligne 18 - ligne 33 -----	1,3,9, 10,12,13
P,X	EP 0 940 144 A (EBARA CORP) 8 septembre 1999 (1999-09-08) page 2, ligne 33 - ligne 56 page 3, ligne 56 -page 6, ligne 16 page 7, ligne 7 - ligne 32 page 8, ligne 3 - ligne 26 -----	1,3,4,9, 10,12, 14,19
A	US 4 879 135 A (GRECO RALPH S ET AL) 7 novembre 1989 (1989-11-07) colonne 3, ligne 8 -colonne 5, ligne 26 colonne 6, ligne 1 - ligne 20 -----	1-8, 12-14, 17-20